



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Wiskott-Aldrich:

A propósito de um caso clínico

Telma Elisa Neto Pais

ABRIL'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Wiskott-Aldrich:

A propósito de um caso clínico

Telma Elisa Neto Pais

Orientado por:

Dr.ª Catarina Grácio Salgado

ABRIL'2020

Resumo

A síndrome de Wiskott-Aldrich constitui uma rara imunodeficiência primária ligada ao X, apresentando-se clinicamente com uma trombocitopenia ligeira e isolada, ou com um fenótipo clássico de microtrombocitopenia, hemorragias *major*, imunodeficiência, atopia, autoimunidade e aumento do risco neoplásico. Está associada à presença de mutações no gene WAS, existindo uma boa correlação genótipo-fenótipo que, em conjunto com o diagnóstico molecular definitivo e com a avaliação da gravidade clínica, permite fazer a gestão terapêutica do doente. Esta deverá ter uma intenção curativa, particularmente nos casos mais graves, sendo a abordagem mais frequente a realização de um transplante de medula óssea. Presentemente também existe evidência a favor da utilização da terapia génica com lentivírus, que se provou ser segura e eficaz.

Neste artigo, reporta-se o caso de uma criança que, aos 4 meses de idade, apresenta múltiplos internamentos por trombocitopenia grave, diarreia com sangue, petéquias, e múltiplas intercorrências infecciosas, bem como eczema cutâneo. Tem história familiar de mortes na infância de indivíduos do sexo masculino de forma inexplicada ou precedidas por um quadro semelhante. O estudo genético confirmou a presença de mutação do gene WAS e a hipótese de Síndrome de Wiskott-Aldrich. Presentemente, aguarda transplante de medula óssea.

Palavras-chave: trombocitopenia, imunodeficiência primária, síndrome de Wiskott-Aldrich, transplante de medula óssea, terapia génica

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. As referências bibliográficas foram elaboradas de acordo com as normas da *American Medical Association*.

Abstract

Wiskott-Aldrich syndrome constitutes a rare X-linked primary immunodeficiency disorder, clinically ranging from mild, isolated thrombocytopenia to the classical phenotype of microthrombocytopenia, life-threatening hemorrhages, immunodeficiency, atopy, autoimmunity and cancer. It is caused by mutations in the WAS gene and there is a strong genotype-phenotype correlation that, along with definitive molecular diagnosis and clinical evaluation, can help guide patient management. The end goal is curative therapy, particularly for the most severe cases, which is frequently accomplished through hematopoietic stem cell transplantation. There is currently evidence that supports the use of lentiviral gene therapy in these patients, which has proven to be safe and effective.

In this article, we report an infant that, at 4 months, developed severe thrombocytopenia, bloody diarrhea, petechiae, recurrent infections, and rash. Family history showed multiple deaths of male relatives in infancy, either unexplained, or preceded by a similar clinical presentation. Genetic studies confirmed the presence of WAS gene mutation, and the infant is expected to undergo a hematopoietic stem cell transplantation in the near future.

Keywords: thrombocytopenia, primary immunodeficiency, Wiskott–Aldrich syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy

This final work expresses the author's views, not the faculty's. References follow the American Medical Association style.

Índice

Introdução	6
Gene, Função e Mutações	6
Fenótipos Clínicos	7
Correlação Genótipo-Fenótipo	8
Manifestações Clínicas	9
Trombocitopenia e Hemorragia	9
Imunodeficiência	9
Atopia	11
Autoimunidade	11
Neoplasias	12
Diagnóstico	14
Hemograma e Esfregaço de sangue periférico	14
Estudos da Função Imunitária	14
Expressão WASp	14
Análise Genética	15
Score clínico	16
Tratamento	18
Tratamento curativo	18
Terapia génica	19
Tratamento de suporte	21
Prognóstico	24
Caso Clínico	26
Antecedentes Familiares	26
Antecedentes Pessoais	27
História da Doença Atual	27
Discussão	31
Agradecimentos	38
Bibliografia	39
Anexos	43

Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo de tratamento de pacientes com SWA ligeira a grave.....	23
Figura 2. Árvore genealógica construída com base na entrevista familiar realizada.	27

Índice de Tabelas

Tabela 1. Quadro-resumo das manifestações fenotípicas associadas a mutações no gene WAS	7
Tabela 2. Pistas diagnósticas da SWA.....	13
Tabela 3. Score clínico da Síndrome de Wiskott-Aldrich.....	16
Tabela 4. Causas de trombocitopenia fetal e neonatal.....	31

Índice de Anexos

Anexo A. Escala de Graffard aplicada ao caso	43
--	----

Glossário

CMV – citomegalovírus

DLPT – doença linfoproliferativa pós-transplante

EBV – vírus de Epstein-Barr

HIV – vírus da imunodeficiência humana

HLA – *human leucocyte antigen*

HPA2 – antígeno plaquetário humano 2

HPV – vírus do papiloma humano

HSM-CHULN – Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

HSV – vírus herpes simplex

Ig – imunoglobulina

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

NK – *natural killer*

NLX – neutropenia ligada ao X

SWA – Síndrome de Wiskott-Aldrich

TLX – trombocitopenia ligada ao X

TMO – transplante de medula óssea

TNA – trombocitopenia neonatal aloimune

WASp – *Wiskott-Aldrich Syndrome protein*

WIP – *WASp-interacting protein*

VZV – vírus varicela-zoster

Introdução

A Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma imunodeficiência primária rara, ligada ao X, com um amplo espectro de manifestações, desde uma trombocitopenia ligeira e isolada, a um fenótipo clássico com microtrombocitopenia, hemorragias *major*, imunodeficiência, atopia, autoimunidade e aumento do risco neoplásico.^{1,2,3} Esta síndrome foi inicialmente descrita em 1937 por Wiskott em três irmãos que se apresentaram com um quadro de diarreia crônica com sangue, eczema e infecções, tendo Aldrich *et al.* posteriormente identificado o seu modo de transmissão e caracterizado em maior detalhe as alterações plaquetárias.³

A SWA apresenta uma incidência estimada de 1 a 4 casos em cada 1.000.000 nados-vivos do sexo masculino, estimando-se que corresponda a 1.2% dos pacientes com imunodeficiência primária.⁴

Gene, Função e Mutações

Esta síndrome é causada por mutações no gene WAS, localizado no braço curto do cromossoma X (Xp11.22–p11.23). O produto do gene, a proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich (Wiskott-Aldrich Syndrome protein, WASp), é expresso de forma ubíqua em células hematopoiéticas, estando à data descritas mais de 300 mutações no gene WAS, com localização preferencial nos exões 1-4 ou 6-11.^{3,5}

A WASp é uma proteína citosólica com múltiplos domínios, tendo um papel crucial na regulação da polimerização da actina, no rearranjo do citoesqueleto celular e na transdução de sinais intracelulares. Apesar de não ter um papel direto na hematopoiese, sabe-se que confere uma vantagem seletiva no desenvolvimento e sobrevivência das células linfoides, apresentando menor relevância na homeostasia da linhagem mieloide.⁶ Assim, a existência de mutações no gene WAS, através do seu efeito na expressão da proteína WASp, altera a natureza dinâmica do citoesqueleto, com subsequente disfunção de variados processos celulares: polarização celular, quimiotaxia, manutenção da forma e tamanho celular, formação de sinapse imunitária, sinalização de recetores antigénicos, fagocitose, e libertação de grânulos citotóxicos.^{3,5,7} A multiplicidade de processos afetados pela mutação do gene WAS ajuda a compreender o atingimento multissistémico resultante.

Fenótipos Clínicos

Classicamente pode-se considerar que existem três manifestações fenotípicas distintas provenientes de mutações no gene WAS: a SWA grave (ou clássica), a SWA ligeira (ou trombocitopenia ligada ao X, TLX) e a neutropenia ligada ao X (NLX).^{1,3}

A neutropenia ligada ao X resulta de uma mutação com ganho de função do gene WAS e subsequente síntese de uma proteína WASp constitutivamente ativa. Esta conduz à desregulação do citoesqueleto de actina, interferindo no processo mitótico e levando à apoptose de precursores mieloides.⁶ Assim, associa-se a infeções recorrentes caracteristicamente associadas a neutropenia, bem como ao aumento do risco mielodisplásico.⁴ Este fenótipo é extremamente raro, encontrando-se até à data descritas apenas 4 mutações, pelo que não será discutida no âmbito deste caso clínico.⁸

Tabela 1. Quadro-resumo das manifestações fenotípicas associadas a mutações no gene WAS. Adaptado de A. J. Thrasher and S. O. Burns, "WASP: A key immunological multitasker," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 10, no. 3, pp. 182–192, 2010.

Doença	Tipo de Mutação	Efeito da mutação	Expressão da WASp	Apresentação Clínica	Complicações frequentes
SWA grave	<i>Nonsense</i> , deleção, inserção, anomalias <i>splicing</i> e <i>missense</i> junto aos exões 1-3	Perda de função	Geralmente ausente	Microtrombocitopenia, eczema moderado a grave e infeções recorrentes e/ou graves	Autoimunidade e neoplasias hematopoiéticas
SWA ligeiro	Frequentemente mutações <i>missense</i> nos exões 1-3 ou anomalias <i>splicing</i>	Perda de função	Geralmente presente em menor quantidade	Microtrombocitopenia, eczema moderado a grave, infeções ligeiras	Autoimunidade
NLX	Mutações <i>missense</i>	Ganho de função	Presente	Neutropenia, monocitopenia, citopenia de linfócitos <i>natural killer</i> e mielodisplasia	Indeterminadas

Desta forma, para o efeito, serão considerados dois fenótipos de relevo: a SWA ligeira e a SWA grave.

A **SWA ligeira** caracteriza-se habitualmente por uma discreta trombocitopenia isolada, advindo daí a histórica nomenclatura “trombocitopenia ligada ao X”. No entanto, atualmente é proposta a adoção preferencial da nomenclatura de SWA ligeira, visto que estes indivíduos poderão exibir outras manifestações para além das hematológicas.¹ Assim, será esta a terminologia utilizada doravante.

Quanto à **SWA grave**, historicamente apelidada de “clássica”, caracteriza-se pela existência de manifestações multissistémicas como discrasia hemorrágica, eczema, maior

suscetibilidade a infecções bacterianas e virais graves, complicações autoimunes e inflamatórias e elevado risco de neoplasias linfoides, que serão detalhadas de seguida.⁹

Correlação Genótipo-Fenótipo

Sabe-se existir uma considerável correlação entre o genótipo e o fenótipo dos pacientes com SWA, sendo a divisão mais consistente entre duas categorias: WASp⁺ no caso de indivíduos cujas mutações resultam na expressão de uma proteína não funcional, de tamanho normal e frequentemente em baixa quantidade; e WASp⁻, em pacientes cuja proteína mutada está truncada ou ausente. O primeiro grupo (WASP⁺) desenvolve, com raras exceções, o fenótipo ligeiro, enquanto pacientes WASp⁻ têm maior probabilidade de expressar o fenótipo grave.^{10,11} No entanto, a correlação não é absoluta e, portanto, a mutação do gene WAS não é suficiente para prever a evolução clínica de um determinado indivíduo.³

Manifestações Clínicas

Trombocitopenia e Hemorragia

A apresentação clínica mais frequente da SWA é sob forma de episódios de hemorragia espontânea ou após traumatismos *minor*, consoante a gravidade da depleção plaquetária. Estes podem ir desde sinais de discrasia cutânea a graves hemorragias intracranianas e intestinais.¹

Laboratorialmente, é expectável a deteção de trombocitopenia, geralmente com volume médio das plaquetas inferior ao normal (microtrombocitopenia). Fisiopatologicamente, pensa-se que resulte de uma trombopoiese ineficaz *in vivo*, aliada a uma maior destruição periférica no sistema reticuloendotelial, sendo esta última apoiada pelo facto de a maioria destes pacientes atingir contagens normalizadas de plaquetas após esplenectomia.¹² Alguns indivíduos poderão apresentar anticorpos antiplaquetários em circulação, que se associam a quadros particularmente graves de trombocitopenia, com refractariedade terapêutica e necessidade de transfusões plaquetárias.¹³ Discute-se a possível existência de compromisso funcional plaquetário nesta síndrome; no entanto, esta avaliação é dificultada pelo facto dos testes de função utilizados dependerem de parâmetros plaquetários (número e tamanho) em si já comprometidos nesta doença.¹

Imunodeficiência

Os doentes com SWA exibem uma maior susceptibilidade a infeções bacterianas, virais e fúngicas, sendo frequente a sua apresentação sob forma de quadros de otite média, sinusite, pneumonia, impetigo, celulite e abscessos. São ainda descritas outras infeções bacterianas como pielonefrites, gastroenterites, enterocolites, meningites e sépsis.⁵ Também as infeções virais pelo vírus varicela-zoster (VZV), vírus herpes simplex (HSV), vírus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e vírus do papiloma humano (HPV) podem apresentar-se com quadros manifestamente graves.^{1,4}

Nestes pacientes, o aumento do risco infeccioso ocorre através do compromisso do sistema imunitário inato e adaptativo.

Ao nível do **sistema imune inato**, descrevem-se défices funcionais dos monócitos e macrófagos (quimiotaxia e capacidade fagocítica), dos neutrófilos (adesão e *burst* respiratório) e das células dendríticas (motilidade celular e formação de uma sinapse imunológica estável e funcional com células T e *natural killer*). Também as células

natural killer (NK) apresentam várias anomalias, desde uma menor capacidade migratória mediada por integrinas, a uma sinapse imune desorganizada e redução da lise das células-alvo.

No que toca à **imunidade adaptativa**, existe uma resposta imunitária disfuncional a vários níveis. Os linfócitos T apresentam défice em número e em função, levando ao aumento da suscetibilidade a patógenos intracelulares. A maioria das crianças tem contagens linfocitárias e distribuição em subpopulações normais no início da vida.³ No final da infância (6-8 anos), poderão evoluir para uma linfopenia de agravamento progressivo, afetando em particular os linfócitos CD8⁺.^{1,7} No entanto, embora a linfopenia de células T seja um achado típico, a SWA distingue-se de outras imunodeficiências primárias (como a síndrome da imunodeficiência combinada grave) por manter a contagem linfocitária absoluta habitualmente acima de 1.000/ μ L. Apenas cerca de 22% dos doentes apresenta contagens inferiores a este valor.¹⁴ Qualitativamente, existe uma resposta inadequada à estimulação *in vitro*, bem como alterações na proliferação, migração por quimiotaxia, e produção de IL-2. Adicionalmente, quando ativadas, geram sinapses imunológicas desorganizadas, com subsequente sinalização anómala e ineficaz.¹

A disfunção da imunidade humoral manifesta-se através de uma disgamaglobulinémia, com elevados níveis de IgA e IgE, baixos níveis de IgM e iso-hemaglutininas, e IgG normal, embora exista uma significativa variabilidade interpaciente.^{1,3} Por exemplo, *Zhang et al.* descreveram IgM diminuída em apenas três de 24 casos.⁵ As respostas vacinais também poderão estar alteradas, sendo as piores taxas de resposta reportadas nas vacinas polissacáridas.^{3,4} Tal é coerente com a descrição de uma resposta ineficaz à vacina antipneumocócica, traduzindo um compromisso mais marcado da função dos linfócitos B independentes de linfócitos T.¹⁵

Na base destas alterações encontram-se descritos defeitos intrínsecos no desenvolvimento, maturação e diferenciação dos linfócitos B, com menos linfócitos B imaturos na medula óssea, produção de baixa diversidade de anticorpos, e alterações na distribuição pelos compartimentos periféricos.^{1,16}

*Park et al.*¹⁶ caracterizaram várias alterações dos linfócitos B em doentes com SWA, descrevendo um menor número de células B, mesmo em crianças, que se supõe ser causado por uma produção inferior ou menor sobrevivência à periferia. Em indivíduos

saudáveis, um porção significativa dos linfócitos B são CD21⁺/CD35⁺. Nestes pacientes existe uma maior representação das populações CD21⁻ e CD35⁻, provavelmente associada a uma menor amplificação da transdução de sinais pelo recetor de células B e a uma menor captura e apresentação antigénica, podendo ainda estar associada à diminuição da auto-tolerância.¹⁶

De forma global, evidencia-se um défice de múltiplos componentes celulares que, de forma integrada, culminam no compromisso da resposta imunitária, aumentando a suscetibilidade não só a infeções, mas também a autoimunidade e neoplasias.

Atopia

Desde os primeiros casos reportados que a erupção cutânea eczematosa constitui uma manifestação clássica da SWA, estimando-se que afete mais de 80% dos pacientes em algum momento da sua vida. Estes indivíduos apresentam também frequentemente outras manifestações da conhecida “marcha alérgica” como asma, rinite alérgica, e alergias alimentares (por exemplo, a amendoim, camarão, leite, clara de ovo e trigo) em frequência superior à população geral.¹

Fisiopatologicamente, estas manifestações encontram-se associadas a uma disfunção das células dendríticas e à existência de um desequilíbrio a favor da resposta Th2. Serologicamente, poderá detetar-se hipereosinofilia e elevação dos níveis séricos de IgE nestes doentes.¹⁷

Autoimunidade

Até cerca de 70% dos pacientes com SWA são diagnosticados com manifestações autoimunes ao longo da sua vida.¹⁸ Assim, e por ordem decrescente, os quadros mais frequentes são citopenias autoimunes (incluindo anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia), artrite, vasculite, doença inflamatória intestinal e patologia renal imunomediada (como nefropatia de IgA e púrpura de Henoch-Schönlein). Podem ainda encontrar-se autoanticorpos multirreativos frequentemente em circulação.¹⁹

Fisiopatologicamente, existem vários mecanismos que poderão estar subjacentes: em primeiro lugar, as células T reguladoras apresentam défices funcionais, não suprimindo adequadamente células T auto-reativas; em segundo lugar, estudos recentes sobre as células B10 (células B secretoras de IL-10, uma potente citocina que diminui a resposta

imunitária, inflamatória e autoimune) concluíram que na SWA o seu número está reduzido, podendo contribuir para fenómenos autoimunes.^{20,21} Pensa-se que nestes pacientes possa existir uma deficiente seleção de linfócitos B auto-tolerantes, afetando a diferenciação em linfócitos B naïve maduros. Os mecanismos responsáveis permanecem desconhecidos.¹⁹

Neoplasias

A gravidade clínica da SWA encontra-se associada ao risco neoplásico e à sua idade de aparecimento. Estudos retrospectivos reportam, na SWA grave, uma prevalência de malignidade de 13-22%, com idade média de início aos 9,5 anos.¹⁴ Por outro lado, os pacientes com SWA ligeira parecem apresentar um risco inferior, com uma prevalência de malignidade de 5% e idade de apresentação média aos 34 anos.²²

Sabe-se que a presença de autoimunidade constitui um fator de risco para o desenvolvimento de quadros neoplásicos nestes indivíduos: Sullivan *et al.*¹⁴ descreveram que 25% dos doentes com quadros autoimunes desenvolveram quadros neoplásicos, *versus* 5% dos pacientes sem manifestações autoimunes. Neste mesmo estudo verificou-se que, entre os pacientes que desenvolveram neoplasias, 75% tinham antecedentes autoimunes.

As neoplasias mais observadas são linfomas (predominantemente do tipo não-Hodgkin), habitualmente associadas ao EBV. Comparativamente à população em geral, surgem mais frequentemente em locais extraganglionares.^{23,24} Também se encontram descritas leucemias linfoblásticas, síndromes mielodisplásicas, síndromes mieloproliferativas e outras neoplasias, como seminoma, glioma, entre outros.^{1,25,26} Neste contexto, torna-se pertinente saber que estes indivíduos apresentam frequentemente linfadenopatias benignas, que podem ser detetadas durante o exame objetivo. Histologicamente, estas correspondem a hiperplasia folicular reativa e devem ser contempladas no diagnóstico diferencial.

Nestes pacientes, a maior propensão neoplásica é multifatorial. Por um lado, os défices funcionais dos linfócitos T, NK e das células dendríticas levam a uma deficiente vigilância imunitária, sem eliminação adequada de células anómalas. Por outro lado, existem fatores ambientais (como a infeção por EBV) que contribuem para o aumento do risco.⁴ Sabe-se ainda que os linfócitos T CD8⁺ apresentam uma reduzida atividade lítica

contra células de linfoma (devido a uma mobilização incompleta dos seus grânulos na direção da sinapse imunológica)²⁷, que é coerente com o aumento do risco de neoplasias de origem hematológica.

Desta forma, torna-se fundamental reforçar a importância de uma vigilância adequada, com valorização dos sinais, sintomas e achados laboratoriais, bem como da monitorização da sua evolução ao longo do tempo.

Tabela 2. Pistas diagnósticas da SWA. Adaptado de Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH. Wiskott – Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. 2014:55-66

Exame Objetivo	
Eczema	
Hemorragia	Petéquias, equimoses
Antecedentes Pessoais	
Eczema	
Hemorragia	Hemorragia mucocutânea (tendência para equimoses, epistáxis) ou hemorragia intracraniana
Infeções	Infeções sinopulmonares recorrentes e/ou graves, infeções virais, infeções fúngicas e/ou infeções oportunistas
Autoimunidade	Citopenias, vasculite, doença inflamatória intestinal, artrite, patologia renal
Neoplasia	Maioritariamente do foro hematológico
História Familiar	
Doença ligada ao X	Afeta todas as gerações, com suscetibilidade masculina preponderante
Exames laboratoriais	
Hemograma	Anemia, trombocitopenia, baixo volume plaquetário médio
Esfregaço de sangue periférico	Microtrombocitopenia
Imunoglobulinas séricas	IgA e IgE elevadas, IgM baixa e IgG normal
Títulos vacinais e isohemaglutininas	Títulos de iso-hemaglutininas anormais e resposta vacinal diminuída
Subpopulações de linfócitos T e resposta mitogénica	Linfopenia de células T e resposta proliferativa a mitogénios anormal

Diagnóstico

Hemograma e Esfregaço de sangue periférico

No hemograma será de esperar uma contagem plaquetária diminuída. No entanto, encontram-se descritos casos de trombocitopenia intermitente, que poderão dificultar o diagnóstico.²⁸ O esfregaço de sangue periférico pode ser um exame complementar útil ao evidenciar o volume plaquetário médio reduzido característico da SWA, contrastando com outras causas de trombocitopenia. Ainda assim, nos doentes que apresentem uma trombocitopenia moderada a grave, pela depleção plaquetária, este parâmetro poderá ser difícil de avaliar.¹ Poderão ainda encontrar-se outras citopenias de origem autoimune (anemia, neutropenia).^{1,3}

Estudos da Função Imunitária

A citometria de fluxo permite a quantificação de subpopulações linfocitárias: nestes indivíduos espera-se uma baixa contagem de linfócitos T CD8⁺ e B, ainda que com provável contagem linfocitária absoluta acima de 1.000/μL.

Em termos funcionais, poderão encontrar-se, como supracitado, elevados níveis séricos de IgA e IgE, baixos níveis de IgM e iso-hemaglutininas, e IgG normal, bem como uma resposta à vacina antipneumocócica (vacina com polissacáridos) caracteristicamente pouco eficaz.³ Os testes de proliferação linfocitária poderão apresentar respostas normais a mitogénios como fitohemaglutinina (PHA), *pokeweed mitogen* (PWM) e concavalina A (Con-A) e antígenos como toxóide tetânico e *Candida*; no entanto, haverá uma diminuição da resposta proliferativa dos linfócitos T à estimulação com anticorpos anti-CD3.^{1,3}

Expressão WASp

As técnicas de citometria de fluxo ou coloração intracelular de WASp de leucócitos colhidos do sangue periférico permitem o estudo semiquantitativo da expressão da proteína WASp. Assim, a ausência completa da expressão desta é facilmente detetada. No entanto, nos casos em que exista expressão de uma proteína não funcional, mas ainda assim residual, os resultados não serão tão evidentes.^{1,3} Pelo risco de não deteção destes casos, esta técnica não é suficiente para o diagnóstico definitivo da SWA.

Análise Genética

O diagnóstico definitivo da SWA depende da identificação de uma mutação no gene WAS, através do sequenciamento do mesmo. Na eventualidade de se obterem resultados negativos face a uma elevada suspeita clínica, poderão ser ponderados motivos como mutações em locais menos frequentes (como regiões promotoras), ou mutações no gene WIPF1.^{1,29} O gene WIPF1 codifica a proteína de interação com WASp (WASp-interacting protein, WIP), que é responsável por estabilizar e evitar a degradação desta. Assim, o défice de WIP traduz-se num genótipo com gene WAS e mRNA presentes, mas níveis de expressão da proteína WAS anormais.²⁹ Desta forma, em indivíduos com características da SWA nos quais o sequenciamento do gene WAS e níveis de mRNA são normais, deverá suspeitar-se de défice de WIP, confirmando com análise genética do gene WIPF1. Nestes casos, a correção do gene WIP restaura os níveis da WASp.

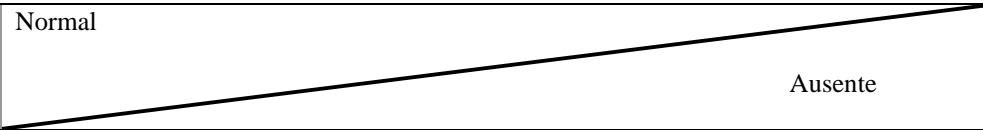


Para além disso, o sequenciamento génico apresenta potencial utilidade ao permitir estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo, com antecipação da gravidade deste último.³⁰

Score clínico

Após confirmação diagnóstica da SWA torna-se fundamental, em primeiro lugar, referenciar o doente para um centro ou equipa multidisciplinar com experiência e capacidade de gestão desta patologia e das suas potenciais complicações. Para estabelecer a gravidade da doença e tentar antecipar o seu futuro curso clínico, é ainda crucial efetuar uma avaliação detalhada do quadro clínico que o paciente apresenta.³

De forma a padronizar a caracterização clínica, foi concebido um *score* de gravidade de indivíduos com SWA. Este permite diferenciar pacientes com apresentação ligeira (*score* ≤ 2), de fenótipos mais graves (*score* de 3-5), como se apresenta infra.³ Os pacientes são pontuados de acordo com a gravidade do eczema e infeções, o desenvolvimento de autoimunidade e/ou malignidade e a presença de trombocitopenia refratária grave, que se define como contagem plaquetária $< 10 \times 10^9$ /L apesar de tratamento imunomodulador.

Tabela 3. Score clínico da Síndrome de Wiskott-Aldrich, adaptado de Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(9):1015-1032.

Score	0.5	1	2	2.5	3	4	5
	SWA ligeiro				SWA grave		
Trombocitopenia	Intermitente	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Eczema	Não	Não	Ligeiro	Moderado	Moderado	Grave	Moderado – grave
			e/ou	ou	e	e/ou	
Infeções	Não	Não	Ligeira	Moderada	Moderada	Grave	Moderada – grave
Neoplasia / Autoimunidade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Trombocitopenia grave, refratária	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Expressão proteína WASp	Normal  Ausente						
Mutação gene WASp	Missense  Nonsense / Deleções						
Necessidade de TMO	Baixa  Alta						

Esta classificação ajuda a prever que indivíduos apresentam maior risco de desenvolver complicações graves, bem como os que poderão beneficiar de um TMO precoce. No entanto, esta correlação não é absoluta, sendo sempre necessário avaliar o doente no seu contexto individual.^{3,22}

Nesse sentido, alerta-se para o facto de que este *score* clínico apresenta um valor limitado em crianças, já que estas, mesmo na presença de uma mutação grave do gene WAS, podem demorar até dois anos a manifestar o fenótipo completo.²² Recentemente, Mahlaoui *et al.*¹³ reportaram que a atribuição de *score* de 5 nos primeiros dois anos de vida permite identificar um subgrupo de doentes com pior prognóstico. Estes autores propõem que este seja um subgrupo contemplado na classificação já que, pela elevada morbimortalidade associada, deverão ser submetidos a terapia curativa precoce.¹³

Tratamento

Tratamento curativo

A abordagem terapêutica dos pacientes com SWA deve ter como objetivo o tratamento curativo, sendo o TMO atualmente a estratégia mais frequentemente utilizada para esse fim – idealmente proveniente de um dador com compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA).

Este tratamento, feito com sucesso desde 1978, tem apresentado melhorias na sobrevida.³¹ Em estudos mais recentes, a sobrevivência global (independentemente da fonte de células estaminais) é de aproximadamente 90%, com taxas superiores no caso de transplantes provenientes de dadores com compatibilidade HLA.^{18,32}

Sabe-se que o sucesso terapêutico e *outcomes* de um TMO são afetados pelo tipo de condicionamento e qualidade da técnica realizada, bem como por outros fatores associados a pior prognóstico: a idade avançada (>2 anos ou >5 anos, dependendo dos estudos^{7, 33,34}), a maior morbidade pré-transplante (avaliada através do *score* clínico), e utilização de células provenientes de dador haploidêntico.^{1,3}

O conceito de quimerismo de dador diz respeito ao grau de *engraftment* duradouro que as células do dador atingem no recetor. Assim, nos TMO alogénicos com substituição hematopoiética completa por células do dador, diz-se que o quimerismo é completo ou total; por sua vez, quimerismo misto ou parcial traduz a presença concomitante de células do recetor e do dador na medula do paciente. Em pacientes com SWA, a maior taxa de quimerismo de dador dá-se nos linfócitos T, seguidos dos B e, finalmente, na linhagem mieloide, o que poderá ser explicado pela importância da WASp na vantagem seletiva de cada uma destas linhagens.^{3,18}

O grau de quimerismo da linhagem mieloide pós-TMO é o fator mais importante no grau de reconstituição da contagem plaquetária: em casos de quimerismo misto, existe um aumento significativo da contagem plaquetária; no entanto, não se atingem valores tão elevados como no quimerismo total. Caso o quimerismo mieloide seja <50% associa-se a trombocitopenia persistente.¹⁸ Adicionalmente, o quimerismo misto associa-se a um risco aumentado de reconstituição linfocitária incompleta e a maior autoimunidade pós-transplante.^{9,18} Alguns dados sugerem existir uma relação entre a transfusão de uma

menor quantidade de células estaminais CD34⁺ e um subsequente baixo *engraftment* mieloide.³

Desde o primeiro transplante com sucesso que se reporta a eficácia do mesmo na correção das características hematológicas e imunes desta síndrome, desde que assegurado um *engraftment* medular completo.³¹ Após TMO, sabe-se que a maioria dos pacientes melhoram a sua expressão da WASp, bem como os quadros de imunodeficiência, trombocitopenia e eczema. Este facto é apoiado pela normalização das subpopulações linfocitárias, da função de células NK, da resposta a mitogénios e da disgamaglobulinemia. Descreve-se ainda a suspensão da profilaxia antibiótica destes indivíduos sem intercorrências infecciosas *major*.³² A longo prazo, reporta-se uma diminuição do risco neoplásico.³⁵

O risco de complicações, principalmente autoimunes (14%) e de falência primária do enxerto (7%), é superior em recetores de dador familiar haploidêntico, bem como naqueles com maior morbilidade pré-transplante.^{3,18} Quanto a neoplasias pós-transplante, a literatura descreve um risco de 3,3%, das quais cerca de 83% constituem doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT).³⁵ Sabe-se que a DLPT associada ao EBV é uma das principais complicações, para a qual a depleção de células T (devido aos esquemas mieloablativos prévios) constitui um fator de risco.^{36,35}

Em conclusão, o TMO permanece um tratamento eficaz para a SWA. É relativamente consensual que pacientes com SWA grave (*score* clínico ≥ 3) deverão ser transplantados; em indivíduos com fenótipo ligeiro, a decisão poderá ser ponderada caso a caso. O objetivo terapêutico é atingir um *engraftment* robusto e estável de células dadoras, com estado quimérico total e correção do fenótipo clínico da doença.¹⁸

Terapia génica

Apesar das suas vantagens, o TMO proveniente de dadores familiares com compatibilidade HLA está disponível em menos de 20% dos casos.¹ Assim, pela necessidade de estratégias terapêuticas alternativas, e pelo sucesso da terapia génica noutras imunodeficiências primárias, procedeu-se à investigação da aplicabilidade da mesma na SWA.³⁷

Esta terapia utiliza a transdução *ex vivo* de células progenitoras – geneticamente modificadas através de vetores virais – com subsequente transplante autólogo.^{1,3} Por não

depende de compatibilidade HLA, está teoricamente disponível para todos os doentes, eliminando o risco de alorreatividade, facilitando o uso de condicionamento sub-mieloablativo e obliterando a necessidade de imunossupressão pós-transplante; por estes mesmos motivos, poderia constituir uma opção terapêutica para pacientes com maior morbidade sem indicação para TMO.³

Os primeiros estudos em pacientes com SWA³⁸ efetuaram a re-infusão de células CD34⁺ autogênicas após a sua transdução com um vetor γ -retroviral, com resultados favoráveis mas com risco inaceitavelmente alto de mutagênese insercional pela ativação de vários proto-oncogenes (LMO2, MDS1).^{9,37} Nestas instâncias, a seleção *in vivo* dos clones com integração vetorial próxima dos oncogenes originou quadros leucémicos agudos em sete dos 10 pacientes tratados.³⁹

Assim, estudos mais recentes optaram por utilizar um lentivírus auto-inativador como vetor, colocando a expressão proteica sob controlo do promotor endógeno da WASp.⁹ Em dois estudos com lentivírus^{9,40} verificou-se expressão de WASp *in vivo*, restauração da resposta proliferativa dos linfócitos T *in vitro*, da atividade citotóxica das células NK, da formação de sinapses imunes e da função supressora das células T reguladoras e, clinicamente, aumento da contagem plaquetária com redução dos episódios hemorrágicos e melhoria da função imunitária com impacto favorável nos quadros infecciosos e atópicos. No compartimento de células B, verificou-se uma expressão estável da WASp, com vantagem seletiva das células corrigidas e reconstituição quantitativa eficaz.⁴¹ Observou-se a normalização da distribuição das subpopulações de linfócitos B na medula óssea e no sangue periférico, bem como a correção de perturbações imunofenotípicas características da SWA, com aumento da população CD21⁺ CD35⁺. Houve ainda uma diminuição de linfócitos B produtores de autoanticorpos, com tendência para uma menor reatividade global a autoantígenos dois anos após tratamento.⁴¹ Ao contrário da terapia génica γ -retroviral, manteve-se sem relato de malignidade pós-tratamento à data da publicação dos estudos. Desta forma, lentivírus parecem ser vetores igualmente eficazes, mas mais seguros, que vetores γ -retrovirais.

Com base no conhecimento científico atual, existe evidência de que a correção génica de progenitores hematopoiéticos autólogos utilizando lentivírus pode constituir uma alternativa eficaz e segura em pacientes com SWA. No entanto, são necessários mais

estudos controlados e com maior número de doentes de forma a avaliar a eficácia, segurança, e evolução clínica a longo prazo.^{1,9}

Tratamento de suporte

O **tratamento de suporte** destina-se a doentes com fenótipo ligeiro, em que o risco/benefício de medidas com potencial curativo poderá não ser considerado suficientemente vantajoso, ou a doentes que aguardam TMO ou terapia génica.¹ Estas medidas têm como objetivo otimizar a qualidade de vida dos doentes, bem como prevenir e identificar complicações de forma precoce. Assim, incluem a educação familiar, a evicção de comportamentos com risco de trauma (através de medidas ambientais e uso de dispositivos de proteção no quotidiano – por exemplo, capacetes), tratamento urgente de hemorragias ativas (com antifibrinolíticos e/ou transfusões de plaquetas), profilaxia e tratamento imediato de intercorrências infecciosas, entre outros.

De acordo com as manifestações clínicas específicas e o grau de gravidade das mesmas, o tratamento de suporte deverá ser adaptado, de forma individualizada, a cada doente. Assim, a decisão de iniciar quimioprofilaxia e os agentes a que mesma deve ser dirigida deverá ter em conta a frequência, gravidade e tipo de infeções de cada indivíduo. Por exemplo, em pacientes com linfopenia, poderá ser ponderada a administração de cotrimoxazol para profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* e, em pacientes com múltiplas recidivas herpéticas, poderá optar-se pela administração profilática de aciclovir.

Alguns autores recomendam iniciar terapia de reposição de imunoglobulina (Ig) em todas as crianças, argumentando que reduz significativamente as complicações infecciosas e melhora a qualidade de vida. Defendem ainda a sua administração por via subcutânea, apesar da trombocitopenia, por esta ser mais bem tolerada e permitir maior independência e autonomia das famílias após o ensino das técnicas adequadas.³ Por estes indivíduos apresentarem anomalias qualitativas da produção de imunoglobulinas, a existência de níveis séricos normais de IgG não deverá ser fator dissuasor desta decisão clínica.

Caso existam manifestações autoimunes, será necessário formular uma abordagem que pondere a necessidade de imunossupressão *versus* o maior risco infeccioso de base destes indivíduos. As citopenias autoimunes são tratadas com altas doses de corticoides, que podem ser combinados com imunossupressores, Ig ou rituximab. Já manifestações como a vasculite e a artrite necessitam frequentemente de uma combinação inicial de agentes

imunossupressores (corticoides, ciclosporina), que poderá ser gradualmente reduzida. A abordagem das manifestações atópicas (dermatite eczematosa, rinite alérgica, asma e alergia alimentar) deverá seguir as *guidelines* da população em geral.^{1,3} Em lactentes com SWA que apresentem eczema grave ou diarreia crónica, devido à elevada frequência de alergia às proteínas do leite de vaca, recomenda-se a troca para uma fórmula hidrolisada ou à base de aminoácidos.³

Ressalva-se que atualmente se encontra desaconselhada a realização de transfusões plaquetárias profiláticas em função de um valor-alvo de plaquetas pelo risco de desenvolvimento de anticorpos anti-HLA, que poderão diminuir a eficácia de transfusões em situação emergentes e aumentar o risco de rejeição de um eventual TMO.^{1,3}

Para aumentar a contagem plaquetária, o tratamento com Ig, ciclos curtos de corticoterapia e rituximab são estratégias utilizadas; no entanto, apresentam benefício variável.^{1,3} Em casos selecionados de trombocitopenia grave, poderá ser ponderada a utilização de agonistas de recetores de trombopoietina - eltrombopag, romiplostim - enquanto se aguarda tratamento definitivo, apesar dos resultados mistos que demonstraram, e da sua eficácia não ser universal.^{1,13} Num estudo realizado com eltrombopag, constatou-se que este poderá aumentar a contagem plaquetária em alguns doentes; no entanto, na maioria não tem efeito na ativação plaquetária.⁴² A esplenectomia é uma forma comprovada de aumentar a contagem plaquetária; no entanto, alerta-se para o resultante aumento do risco infeccioso, em doentes já imunodeficientes.¹² Em doentes pós-TMO reporta-se um aumento da mortalidade por causas infecciosas em indivíduos esplenectomizados.⁷ Assim, aconselha-se uma cuidadosa ponderação da expectável melhoria na qualidade de vida do paciente *versus* a probabilidade do mesmo ser submetido a TMO no futuro.⁷

De forma global, conclui-se que a gestão dos doentes com SWA deve ser adequada, de forma individualizada, às suas manifestações clínicas específicas e ao grau de gravidade das mesmas.

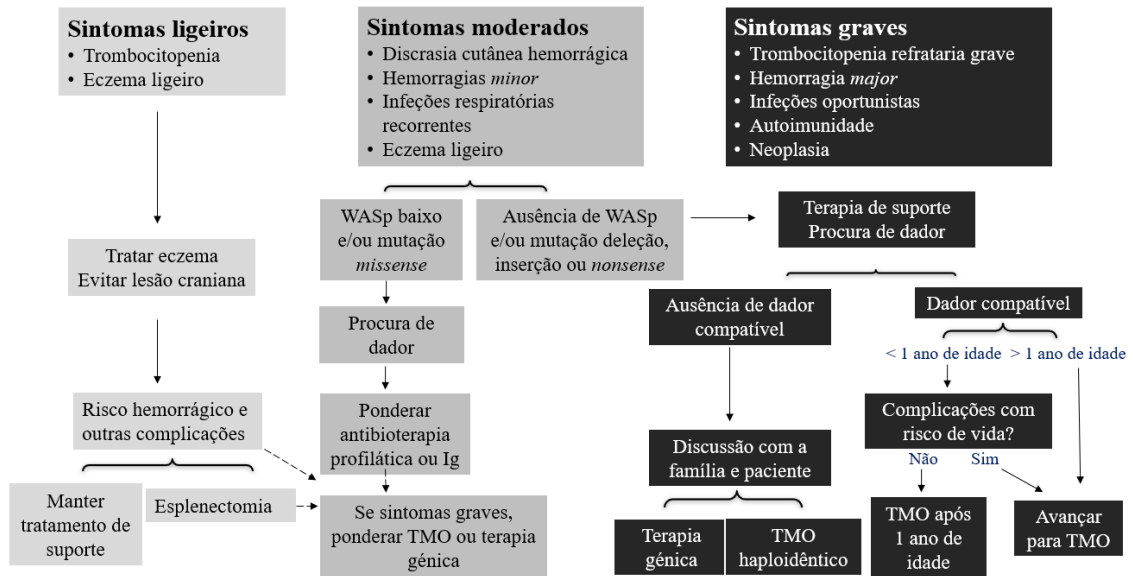


Figura 1. Algoritmo de tratamento de pacientes com SWA ligeira a grave. O algoritmo de tratamento parte, em primeiro lugar, de uma análise integrada dos sintomas clínicos, da expressão proteica, e da mutação genética que o paciente apresenta. Existe necessidade de ponderar cuidadosamente a decisão de esplenectomia prévia a TMO, pela sua associação com uma maior mortalidade. TMO: transplante de medula óssea. Ig: imunoglobulina. WASP: proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich. Imagem adaptada de Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(9):1015-1032.

Prognóstico

O prognóstico destes pacientes irá depender de vários fatores, como a gravidade clínica da sua doença, a presença de outras comorbilidades, e a existência de um diagnóstico precoce. Assim que este é confirmado, deverá ser referenciado para um centro com experiência nesta patologia, apto a providenciar uma resposta multidisciplinar no atendimento de pacientes e familiares afetados. Idealmente, esta incluirá aconselhamento genético, apoio psicossocial, e múltiplas especialidades médicas em comunicação, como hematologia, oncologia, imunologia, infecciosologia e cuidados intensivos.⁴

Os doentes com SWA ligeira têm uma excelente sobrevida global (comparável ao resto da população); no entanto, apresentam uma elevada morbilidade associada à doença, com diminuição da sobrevida livre de eventos com o avançar da idade.²² A sobrevida média sem eventos é de apenas 10,2 anos. A maioria destes eventos, por ordem decrescente de frequência, são episódios graves de hemorragia (13,9%), autoimunidade (12,1%), infeções graves (6,9%), e neoplasia (5,2%), ocorrendo nas idades medianas de 4,9 anos, 12,2 anos, 24,8 anos, e 34 anos, respetivamente. Globalmente, o risco de eventos graves ou fatais mantém-se elevado em qualquer idade, à exceção de hemorragias *major*, que ocorrem com maior frequência nas primeiras três décadas de vida.²² Estudos recentes avaliaram a influência de fatores como mutações específicas, presença ou ausência de proteína WASp, profilaxia antibiótica e terapêutica com Ig na sobrevida global e livre de eventos nestes pacientes, não sendo possível estabelecer correlação com qualquer um deles.²²

Quanto aos indivíduos com SWA grave não tratada, sabe-se que a esperança média de vida é historicamente reduzida, tendo Aldrich descrito uma sobrevida máxima de 31 meses em 1954. Em 1994, Sullivan *et al.* reportaram morte (não associada a transplante) de 36% dos pacientes, sendo a idade média de óbito aos 8 anos na ausência de cuidados médicos adequados. Como causas mais frequentes, registou-se infeção (44%), neoplasia (26%) e hemorragia (23%).^{4,14}

No entanto, atualmente o acesso a cuidados médicos e quimioprofilaxia tiveram um impacto positivo. Nos casos de SWA grave, com cuidados adequados e intervenção atempada, houve uma discreta melhoria do prognóstico, mas ainda não existem dados concretos relativamente à sobrevida. Um estudo que avaliou a evolução clínica de doentes com expressão de WASp mantida (WASp⁺) ou ausente (WASp⁻) – que se

correlacionam, de forma próxima mas não absoluta, com os fenótipos ligeiro e grave da SWA, respetivamente – verificou que a sobrevida a 10 anos é superior nos pacientes WASp⁺ do que nos WASp⁻ (92,3% vs. 76,0%). A probabilidade de sobrevida a 20 anos de pacientes WASp⁺ era de 92,3% e, nos WASp⁻ de 0%, com uma idade média de morte aos 6,8 anos.¹¹

Ainda assim, nestes casos é inegável a importância de uma abordagem terapêutica curativa. Como referido anteriormente, em estudos mais recentes a sobrevivência global após TMO é de aproximadamente 90%, com taxas superiores no caso de transplantes provenientes de doadores com compatibilidade HLA.¹⁸ Dois anos após o transplante, a mortalidade subsequente reduz para 3%, e descreve-se uma sobrevida global livre de eventos de 75% a 7 anos.⁷

Caso Clínico

Neste caso clínico descreve-se G., uma criança do género masculino, com 14 meses de idade. A descrição do caso é baseada no processo clínico do doente, seguido na Unidade de Hematologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (HSM-CHULN) e na entrevista clínica realizada à sua mãe e avó materna.

Antecedentes Familiares

G. é o primeiro filho de um casal não consanguíneo, inserido numa família monoparental jovem, tendo a sua mãe e avó materna como cuidadoras primárias. Assim, reside com a sua mãe, de 19 anos, permanecendo durante o dia ao cuidado da sua avó materna. O seu pai, de 21 anos, não pertence ao núcleo familiar. O índice de Graffard indica uma classificação social IV – média baixa – neste caso (anexo A).

Ambos os pais são saudáveis. Na família, descreve-se um tio materno com episódios de diarreia com sangue, petéquias, e trombocitopenia documentados na infância, tendo falecido aos 8 meses de idade, durante um internamento hospitalar, por intercorrência infecciosa (pneumonia). À data, não foi elucidado qualquer diagnóstico etiológico. Apura-se que o filho de uma tia-avó materna terá falecido aos 6 meses de leucemia, ao que acresce a morte inexplicada de três irmãos da avó materna na infância.

Nega-se, na família, outras neoplasias hematológicas, discrasia hemorrágica, infeções recorrentes, alergias alimentares, rinite alérgica ou asma, realização de TMO ou esplenectomia. Sem conhecimento de outras patologias de eventual transmissão heredo-familiar.

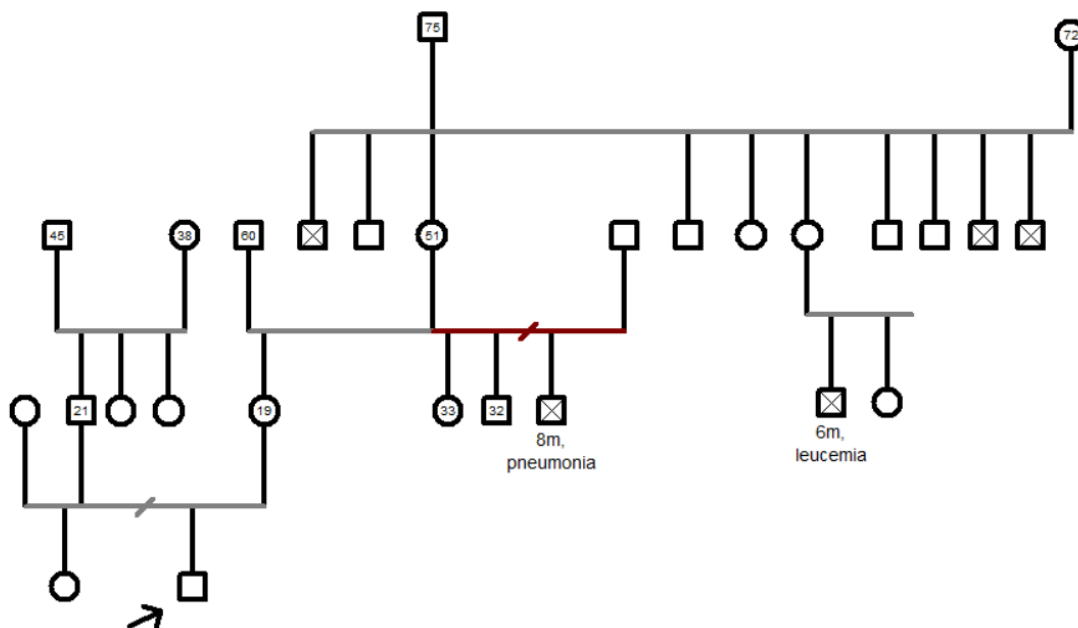


Figura 2. Árvore genealógica construída com base na entrevista familiar realizada. A seta indica o G.

Antecedentes Pessoais

A gestação foi bem vigiada, sem intercorrências. O parto de termo eutócico ocorreu no hospital de Évora (hospital da área de residência) às 41 semanas. A somatometria ao nascimento revelou peso de 3870g (percentil 85, adequado à idade gestacional), comprimento de 50,5 cm (percentil 50) e perímetro cefálico de 35,5cm (percentil 50-85), com um índice de Apgar 8/10, sem necessidade de reanimação. Teve alta da maternidade ao segundo dia de vida. O rastreio auditivo neonatal, de cardiopatias congénitas e metabólico alargado foram descritos sem alterações. Por decisão materna, o G. foi amamentado até ao terceiro mês de vida, sendo a sua alimentação complementada com leite de fórmula desde o nascimento.

História da Doença Atual

G., saudável até ao oitavo dia de vida, foi internado no hospital da sua área de residência por onfalite, com necessidade de antibioterapia endovenosa. Durante este internamento, registou-se trombocitopenia ligeira (130.000 plaquetas/ μ L), sem outras alterações analíticas.

Ao 23º dia de vida, foi reinternado por quadro de dejeções com sangue. Neste contexto, foi colocada a hipótese de alergia às proteínas do leite de vaca, tendo os estudos de

confirmação diagnóstica realizados revelado valores de IgE total normal e um estudo *radioallergosorbent* para proteínas do leite de vaca negativo. Ainda assim, por se manter a possibilidade de alergia às proteínas do leite de vaca não IgE-mediada, o doente iniciou uma fórmula extensamente hidrolisada. No decorrer deste internamento, verificou-se um agravamento da trombocitopenia, com 59.000 plaquetas/ μ L. Na investigação etiológica, foram detetados anticorpos antiplaquetários em circulação, e incompatibilidade mãe/recém-nascido no antígeno plaquetário humano 2 - HPA2 (mãe 2a/a; recém-nascido 2a/b). Desta forma, foi colocada a hipótese diagnóstica de trombocitopenia neonatal aloimune por anticorpo contra antígeno de baixa frequência (HPA2b). As serologias para infeções como vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 (HIV1, HIV2), EBV, HSV1, HSV2, Parvovírus B19 e Toxoplasmose revelaram-se negativas.

Aos dois meses de vida, no decurso de um internamento por infeção respiratória alta, registou-se manutenção da trombocitopenia (14.000 plaquetas/ μ L). Nesta altura, optou-se por realizar uma transfusão plaquetária, com boa resposta terapêutica inicial (75.000 plaquetas/ μ L às 12 horas após transfusão) e posterior descida gradual.

Aos três meses, o lactente registou dois internamentos por discrasia cutânea com aparecimento de petéquias generalizadas (no palato, tronco, sangradouro e membros inferiores) e trombocitopenia, com nível mínimo de 19.000 plaquetas/ μ L. Descreve-se também o aparecimento de eczema na região retroauricular, cervical e umbilical. Em ambos os episódios foi administrada Ig endovenosa, com subida plaquetária adequada.

Aos quatro meses, em reavaliação analítica programada, foi detetada contagem de 11.000 plaquetas/ μ L, com petéquias difusas no tronco. Pela persistência e gravidade do quadro, o doente foi transferido para a Unidade de Hematologia Pediátrica do HSM-CHULN para continuação de cuidados e investigação etiológica.

Durante o internamento no HSM, o G. manteve hemogramas que evidenciaram trombocitopenia, com volume plaquetário médio flutuante entre valores normais e inferiores aos valores de referência, sem outras citopenias. O estudo de imunoglobulinas realizado antes da administração de Ig evidenciou valores de IgM diminuída, IgE aumentada e IgA e IgG normal. Nesta altura, o G. não apresentava outras alterações laboratoriais, não tendo sido realizado estudo das populações linfocitárias. Adicionalmente, este internamento foi complicado por uma gastroenterite aguda por rotavírus, e por uma sépsis a *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) com

necessidade de terapêutica com cotrimoxazol endovenoso. Desde então, mantém profilaxia com este fármaco.

Aos 5 meses, realizou punção medular aspirativa e biópsia óssea, que revelaram elementos das três séries (eritroide, mieloide e linfoide) com maturação normal, sem alterações morfológicas ou desvios maturativos, com relação mieloide/eritroide preservada (2,6:1). Não apresentava alterações na série megacariocítica, e os seus linfócitos não tinham dismorfias, constituindo 30% da celularidade total.

Pela associação de uma trombocitopenia grave, com necessidade de múltiplos internamentos, transfusões plaquetárias e Ig, com o quadro cutâneo atópico de agravamento progressivo e duas infeções graves com necessidade de antibioterapia endovenosa, acrescido do género do doente e da existência de história familiar sugestiva, foi colocada a hipótese diagnóstica de SWA.

De acordo com a suspeita diagnóstica, foi realizado o estudo da proteína WASp, que revelou expressão preservada em neutrófilos e monócitos, expressão variável em linfócitos B e NK e expressão reduzida em linfócitos T, coincidindo com o previsto na SWA, e apoiando o seguimento do curso da investigação. Desta forma, foi observado em consulta de Genética, tendo aos seis meses o seu diagnóstico sido confirmado através do estudo molecular do gene WAS, que revelou a presença de uma variante patogénica em hemizigotia: c.107_108delTT, p.(Phe36*), associada à SWA. A mãe também foi objeto de estudo genético, apresentando, como esperado, a mesma mutação.

Após confirmação do diagnóstico genético, tendo em conta a gravidade das manifestações clínicas que o doente evidenciou, optou-se por uma abordagem terapêutica com intenção curativa. Nesse sentido, foi pedida a tipagem HLA do G. e, pela inexistência de dadores familiares, foi proposto para TMO de dador não relacionado, aguardando resposta da Unidade de Transplantação.

Nesta altura, o G. contava já com acompanhamento multidisciplinar pelas especialidades de Hematologia, Gastroenterologia, Infeciologia, Imunoalergologia e Dermatologia pediátricas no HSM-CHULN.

Aos sete meses de idade, iniciou a diversificação alimentar (em adição à fórmula extensamente hidrolisada) e, aos oito meses, apresentou um agravamento clínico, com dejeções com sangue, petéquias, e exacerbação da dermatite atópica. Dada a relação temporal entre estes eventos, foi realizado um estudo imunoalergológico para os

principais antigénios alimentares. Este revelou múltiplas alergias (IgE classe 1: caseína; classe 2: ovomucoide; classe 3: cevada, aveia, gema de ovo; classe 4: clara de ovo, trigo e albumina; classe 5: glúten). Assim, de acordo a Gastroenterologia (com apoio da dietista) e Imunoalergologia, atualmente tem indicação para manter a fórmula de transição extensamente hidrolisada até aos 2 anos de idade, bem como para a evicção dos alérgenos alimentares conhecidos, tendo sido implementada uma estratégia educativa a nível familiar. Seguido em consulta de Dermatologia, tem realizado terapêutica para o eczema cutâneo com aplicação intermitente de fluticasona, ácido fusídico e/ou pimecrolimus tópicos, bem como toma de um anti-histamínico (dimetindeno) para controlo sintomático do prurido.

Presentemente, com 14 meses de idade, apresenta um desenvolvimento estaturoponderal (percentil 85-97 do peso e percentil 85 do comprimento), e psicomotor adequados. Encontra-se clinicamente estável, com melhoria do quadro atópico. Por decisão conjunta da Infeciologia e Hematologia pediátricas, realiza Ig a cada 3 semanas em Hospital de Dia de Hematologia pediátrica, de acordo com a contagem plaquetária e os níveis de imunoglobulinas e mantém profilaxia com cotrimoxazol.

Ressalva-se que tem realizado as doses vacinais de acordo com o programa nacional de vacinação para a sua faixa etária, sendo a única exceção a vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola, já que nestes doentes as vacinas vivas se encontram contraindicadas. Em adição, cumpriu a vacina antimeningocócica B. Mantém seguimento habitual em Consulta de Saúde Infantil, bem como nas consultas de apoio à Hematologia e à Gastroenterologia no hospital da sua área de residência, e seguimento multidisciplinar nas consultas já descritas no HSM-CHULN.

Discussão

A manifestação mais precoce e grave deste doente é a trombocitopenia que se apresenta desde o oitavo dia de vida, atingindo aos quatro meses de idade o valor mais baixo registado de 11.000 plaquetas/ μ L. Desta forma, pela persistência e gravidade clínica destes valores, associados à sua tradução clínica em sinais de discrasia cutânea, foi iniciada uma investigação nosológica. O primeiro registo documentado desta trombocitopenia ocorreu no período neonatal. Na tabela infra incluem-se algumas das causas mais frequentes nessa faixa etária.

Tabela 4. Causas de trombocitopenia fetal e neonatal. As patologias destacadas a negrito são as mais frequentes. Adaptado de Kliegman, R., Stanton, B., In Behrman, R. E., St. G. J. W., Schor, N. F., & Nelson, W. E. *Nelson textbook of pediatrics*. 19ª edição. (2016), p. 3346.

	Patologias
Fetal	Trombocitopenia aloimune
	Infeções congénitas (p. ex. toxoplasmose, CMV, rubéola, HIV)
	Aneuploidia (trissomias 13, 18, 21, ou triploidias)
	Patologia autoimune (p. ex. púrpura trombocitopénica imune, lúpus eritematoso sistémico)
	Doença hemolítica <i>Rhesus</i> grave
	Congénitas / hereditárias (p. ex. Síndrome de Wiskott-Aldrich)
Neonatal de início precoce (<72h)	Insuficiência placentária (p. ex. tromboembolismo pulmonar, restrição de crescimento intrauterino, diabetes)
	Hipoxia perinatal
	Infeção perinatal (p. ex. <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo B)
	Coagulação intravascular disseminada
	Patologia autoimune (p. ex. púrpura trombocitopénica imune, lúpus eritematoso sistémico)
	Infeções congénitas (p. ex. toxoplasmose, CMV, rubéola, HIV)
	Trombose (p. ex. aorta, veia renal)
	Patologia medular (p. ex. leucemia congénita)
	Síndrome de Kasabach-Merritt
	Doenças metabólicas (p. ex. acidúria propiónica e metilmalónica)
	Congénitas / hereditárias (p. ex. trombocitopenia com ausência de rádio, trombocitopenia amegacariocítica congénita)
Neonatal de início tardio (>72h)	Sépsis tardia
	Enterocolite necrotizante
	Infeções congénitas (p. ex. toxoplasmose, CMV, rubéola, HIV)
	Síndrome de Kasabach-Merritt
	Doenças metabólicas (p. ex. acidúria propiónica e metilmalónica)
	Congénitas / hereditárias (p. ex. trombocitopenia e ausência de rádio, trombocitopenia amegacariocítica congénita)

Através dos antecedentes pessoais conhecidos, é possível determinar que, à partida, algumas causas se apresentariam como menos prováveis. Por um lado, sabendo que a gestação foi bem vigiada e que o parto eutócico ocorreu sem intercorrências, exclui-se a insuficiência placentária ou hipoxia perinatal. As serologias maternas sem alterações, associadas às serologias do paciente para infecções como HIV1, HIV2, EBV, HSV1, HSV2, Parvovírus B19 e Toxoplasmose, que se revelarem negativas, tornam pouco provável uma causa infecciosa (congénita ou perinatal) subjacente. O rastreio metabólico alargado não apresentou alterações, o que permite excluir doenças como a acidúria propiónica e metilmalónica.

À observação do recém-nascido, a ausência de hemangiomas, fenótipo sindrómico, ou malformações grosseiras como ausência de rádio, diminui a suspeita de síndrome de Kasabach-Merritt, aneuploidias, ou síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio, respetivamente. Por outro lado, visto que o paciente se apresentava com razoável bom estado geral e hemodinamicamente estável, em apirexia e sem parâmetros inflamatórios evidentes, as hipóteses de sépsis, coagulação intravascular disseminada, trombose ou enterocolite necrotizante foram afastadas. Note-se que esta última seria também mais expectável num recém-nascido pré-termo do que num recém-nascido de termo, como é o caso. Mais tarde, a punção medular aspirativa e biópsia óssea realizadas aos 5 meses, sem alterações, ajudam ainda a excluir a trombocitopenia amegacariocítica congénita, bem como a leucemia congénita.

No primeiro mês de vida, a deteção de anticorpos anti-plaquetários em circulação, no contexto de incompatibilidade entre a mãe e o G. para o antígeno plaquetário HPA2, permitiu equacionar uma possível trombocitopenia neonatal aloimune (TNA) contra antígeno de baixa frequência (HPA2b). A TNA é a causa mais frequente de trombocitopenia fetal e neonatal e, ao contrário da isoimunização *Rhesus*, pode manifestar-se durante a primeira gestação, apresentando-se como uma trombocitopenia grave e petéquias difusas e/ou púrpura. Fisiopatologicamente, resulta da produção materna de aloanticorpos contra antígenos expressos nas plaquetas fetais, levando à destruição dos mesmos. A sua manifestação mais preocupante é sob forma de hemorragia intracraniana, que ocorre em 10-20% dos casos e, na maioria das vezes, *in utero*. Após o nascimento, o risco mais elevado é nas primeiras 96h e pode ser fatal. O tratamento mais frequente no caso de trombocitopenia grave (<30.000 plaquetas/ μL) é transfusão de plaquetas, podendo ser complementado por administração de Ig. Na ausência de

tratamento, a trombocitopenia habitualmente resolve-se em duas semanas; em casos mais raros, pode persistir meses através de mecanismos desconhecidos.⁴³

Desta forma, a hipótese de TNA parecia, neste caso, ser inicialmente passível de justificar o quadro descrito.

No entanto, o curso clínico do paciente ditou a persistência da trombocitopenia além das duas semanas habitualmente descritas na TNA, sem melhoria do quadro de trombocitopenia. Manteve-se sem outras citopenias e, aos três meses, surgiu um quadro de eczema cutâneo. Ao longo do tempo, teve várias intercorrências infecciosas que, apesar de não frequentes, se destacam pela sua gravidade, com um episódio de sépsis por *MRSA*. Estes achados, aliados à entrevista clínica realizada à família que revelou múltiplas instâncias de morte inexplicada em indivíduos do género masculino, com destaque em particular para o tio materno que, antes de falecer, evidenciou sinais e sintomas sobreponíveis aos do paciente, levaram a que fosse colocada a hipótese diagnóstica de SWA.

Nos hemogramas seriados que realizou, o G. revelou a trombocitopenia característica desta síndrome. No entanto, apesar de classicamente a SWA se associar a uma redução do volume médio das plaquetas, neste caso essa alteração foi detetada de uma forma flutuante, coexistindo com períodos de plaquetas de volume normal. Em primeiro lugar, e como previamente descrito, a presença de uma trombocitopenia moderada a grave, como é o caso deste doente, poderá dificultar a avaliação da morfologia plaquetária, incluindo o parâmetro do seu tamanho. Em segundo lugar, este é um aspeto que, apesar de não ser característico, encontra já relatos idênticos na literatura, descrevendo-se recentemente dois casos de volume plaquetário normal, ou até aumentado, em indivíduos com diagnóstico genético de SWA.^{44,45} Desta forma, a ausência – ou, neste caso, presença intermitente – de microtrombocitos não deverá excluir esta síndrome, sendo que os mecanismos subjacentes a estas alterações no volume plaquetário permanecem desconhecidos.⁴⁵

Ainda relativamente aos dados do hemograma, o doente não evidenciou leucopenia ou linfopenia. Apesar de estas alterações serem características da SWA, sabe-se que, numa idade precoce como a do G., é frequente não existirem, podendo vir a revelar-se apenas numa fase mais tardia da infância, pelos 6 a 8 anos. Adicionalmente, não foram estudadas as subpopulações linfocitárias que poderiam ajudar a avaliar melhor estas características.

O estudo das imunoglobulinas veio reforçar a hipótese diagnóstica, revelando um aumento da IgE e diminuição da IgM, e no estudo da proteína WASp destaca-se a expressão reduzida na linhagem linfoide, concordante com o esperado na SWA. A confirmação diagnóstica desta hipótese foi estabelecida através do sequenciamento do gene WAS, que demonstrou a presença de uma variante patogénica em hemizigotia: c.107_108delTT, p.(Phe36*). Esta deleção ocorre no exão 1, que se sabe ser um dos locais mais frequentemente mutado, e encontra-se já descrita na literatura como estando associada à SWA.⁴⁶

Sabendo que esta é uma doença ligada ao X e sendo a história familiar sugestiva de SWA de origem materna, seria de esperar, pelos antecedentes descritos, que tanto a sua mãe como a sua avó materna fossem portadoras. A investigação genética da mãe comprovou esta hipótese, apresentando a mesma mutação que o G.; o diagnóstico da avó materna é presuntivo.

Dada a confirmação diagnóstica já ter sido realizada num hospital com capacidade de gestão multidisciplinar desta síndrome, não houve necessidade de referenciar o doente. Assim, foi possível manter o seu acompanhamento, estabelecendo uma equipa integradora de múltiplas especialidades médicas, de acordo com as necessidades do G. ao longo do tempo. Pela necessidade de acesso a cuidados de saúde geograficamente mais próximos à família, que reside a duas horas de distância do HSM-CHULN, optou-se por manter um acompanhamento articulado com o hospital da área de residência.

Numa outra vertente, tendo em conta o contexto socioeconómico em que a família se insere, foi solicitado o apoio do assistente social. Em termos económicos, este pedido justifica-se através da necessidade de deslocações mensais ao HSM-CHULN, acompanhamento frequente do G. a consultas, terapêutica especializada e por vezes dispendiosa (como pode ser o caso da fórmula extensamente hidrolisada), aliada ao facto de se antever que estes sejam custos mantidos a longo prazo, dado o curso crónico da síndrome e, mesmo após TMO, o extenso acompanhamento inerente ao mesmo.

Neste caso, houve ainda adição de acompanhamento psicológico dos cuidadores. Este constitui uma mais-valia, na medida em que o diagnóstico pressupõe a necessidade de uma adaptação e reajuste das expectativas futuras para o G., bem como a aceitação das implicações em termos de progenia futura.

Sabendo que o *score* clínico da SWA constitui uma ferramenta clínica útil enquanto auxiliar para prever que indivíduos apresentam maior risco de desenvolver complicações graves e, subsequentemente, identificar os doentes que poderão beneficiar de um TMO precoce, este foi aplicado. À data do diagnóstico, o G. apresentava trombocitopenia (valor mínimo registado de 11.000 plaquetas/ μ L) que respondia à terapêutica com Ig, eczema moderado, e várias intercorrências infecciosas, sendo a mais grave a sépsis por *MRSA*. Esta infeção, pela sua gravidade, dita que o *score* clínico seja, pelo menos, de 4. Considerando que apresenta anticorpos antiplaquetários em circulação, que poderiam constituir critério de quadro autoimune, ainda que seja a única manifestação desse cariz detetada até ao momento, poderia ser ponderado subir este *score* para o valor de 5.

Face a estas possibilidades, existem várias conclusões que podem ser retiradas: visto que o doente apresenta atualmente 14 meses de idade, e *score* clínico de

- 4, o seu quadro fenotípico poderá ainda não se ter manifestado completamente, podendo vir a sofrer agravamento clínico; ou
- 5, integra-se no grupo de doentes avaliado por Mahlaoui *et al.* que apresenta pior prognóstico.

Em qualquer uma destas opções, é inquestionável que o doente apresenta uma SWA grave. Isto é concordante com os resultados da sequenciação do gene WAS, que demonstrou uma mutação de deleção. Como previamente descrito na tabela 1, as mutações com deleção do gene WAS associam-se na maioria dos casos a quadros de SWA com manifestações atópicas e infecciosas mais graves e maior risco de autoimunidade e neoplasia. Quanto a estas últimas, o exame objetivo normal, a ausência de alterações analíticas de relevo à exceção da trombocitopenia e, em particular, os resultados da punção aspirativa e biópsia medulares permitem, à partida, excluir neoplasias, principalmente de origem hematológica – que se sabe serem as mais frequentes nestes doentes.

Assim, para além da terapia de suporte instituída que, ao longo do curso clínico do doente, foi progressivamente sendo adaptada aos seus sintomas e sinais específicos, determinou-se, pela gravidade das suas manifestações clínicas, a necessidade de uma abordagem terapêutica com intenção curativa.

Atualmente, o *gold standard* terapêutico da SWA é ainda o TMO, não só pela sua comprovada eficácia e segurança com *follow-up* de maior longevidade, mas também pela

maior acessibilidade a esta terapêutica. Desta forma, foi pedida a tipagem HLA do paciente e, na ausência de doadores familiares compatíveis, prontamente realizada a proposta para uma Unidade de Transplantação.

É relevante sublinhar que a importância de um célere diagnóstico genético da SWA não é apenas para benefício do paciente estudado; é também pertinente na medida em que a detecção de um caso-índice permite o diagnóstico retrospectivo de outros casos na família, bem como a orientação do estudo subsequente de familiares do género feminino que possam ser portadoras desta mutação. As mulheres portadoras de um alelo com gene WAS mutado são habitualmente assintomáticas. No entanto, apresentam um risco de transmissão do alelo mutado à sua progenia correspondente a 50% em cada gestação. No caso de esse ser o alelo transmitido, todos os seus filhos do sexo masculino serão afetados. Assim, mulheres com *status* confirmado ou provável de portadoras que pretendam engravidar deverão ser referenciadas de forma precoce para a consulta de genética médica, de forma a serem devidamente aconselhadas. Estudos recentes descrevem a utilização de técnicas de diagnóstico pré-natal às 20 semanas de gestação para estudo fetal.⁵ Os testes pré-natais poderão ser úteis não só para casais em risco que pretendem evitar o nascimento de uma criança com SWA, mas também para os que, tendo um filho com SWA, pretendem o nascimento de uma criança não afetada, mas com compatibilidade HLA, para que possa ser dadora.⁴

Para um doente afetado, como o G., relativamente à sua descendência, prevê-se que todos os seus filhos sejam saudáveis (porque não herdam dele o cromossoma X com o gene WAS mutado, mas sim o cromossoma Y). Em contrapartida, todas as suas filhas herdarão obrigatoriamente o cromossoma X com o alelo mutado e serão saudáveis, embora com risco de transmissão da doença à respetiva descendência pelo seu *status* de portadoras, como supra descrito.

De acordo com a literatura, a idade média de diagnóstico em pacientes sem história familiar anterior é aproximadamente aos 24 meses.⁴ Neste caso, apesar de existirem antecedentes sugestivos, não se encontravam devidamente caracterizados nem foram inicialmente valorizados pela família. Um inquérito alargado quanto a estes antecedentes resultou numa suspeita clínica aos quatro meses de idade, com referência precoce a um centro hospitalar terciário para investigação nosológica. Desta forma, foi possível estabelecer o diagnóstico definitivo aos seis meses de idade, antecedendo a idade média

descrita. No centro hospitalar onde se encontra atualmente a ser seguido é acompanhado em consulta de múltiplas especialidades médicas, de acordo com a suas necessidades.

Face ao diagnóstico precoce e à idade do doente, espera-se que, vindo a ser recetor de TMO, apresente um prognóstico favorável, com boa sobrevida e correção fenotípica. Desta forma, o fator mais limitante e urgente neste momento será encontrar um dador compatível e apto para o paciente. A longo prazo, será também de extrema importância a manutenção de acompanhamento médico regular, com valorização de novos sinais e sintomas, e com particular enfoque na vigilância de doenças malignas.

Em conclusão, o diagnóstico diferencial de trombocitopenia em recém-nascidos e lactentes deverá ser detalhado, não esquecendo de valorizar antecedentes pessoais do doente e achados do exame físico. É fundamental sublinhar a importância diagnóstica da história familiar, com a valorização de relatos de casos semelhantes e explorando ocorrências atípicas. O diagnóstico e referência precoces melhoram a abordagem terapêutica e prognóstico destes doentes, bem como dos seus familiares, ao permitir que sejam encaminhados para a consulta de genética médica. Pela complexidade clínica, o seguimento multidisciplinar é crucial, devendo ocorrer num centro terciário com capacidade de gestão das possíveis complicações futuras. O acompanhamento deverá ser adaptado de forma individual e flexível às necessidades específicas do doente, garantindo uma gestão coordenada e articulada entre todos os profissionais de saúde, o doente e a família. Atualmente, a tendência prognóstica desta síndrome é cada vez mais favorável, com opções terapêuticas novas, eficazes e seguras sob investigação.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Unidade de Hematologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte pela oportunidade de expor este caso clínico, bem como à minha orientadora, Dr.^a Catarina Grácio Salgado, pelo cuidadoso acompanhamento e disponibilidade para orientação do mesmo.

Gostaria ainda de deixar uma palavra de agradecimento à minha família e amigos mais próximos, pela presença inquestionável e apoio incondicional que demonstraram, não só nos últimos seis anos, mas também nos muitos outros que os antecederam.

Bibliografia¹

1. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):13-27. doi:10.1007/s10875-017-0453-z
2. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome : a comprehensive review. 2013;1285:26-43. doi:10.1111/nyas.12049
3. Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1015-1032. doi:10.1586/1744666X.2015.1062366
4. Buchbinder D, Nugent DJ, Phillipovich AH. Wiskott – Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. 2014:55-66.
5. Zhang ZY, Xiao HQ, Jiang LP, et al. Analysis of clinical and molecular characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome in 24 patients from 23 unrelated Chinese families. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(3):522-532. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.00996.x
6. Thrasher AJ, Burns SO. WASP: A key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):182-192. doi:10.1038/nri2724
7. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: Collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2008;111(1):439-445. doi:10.1182/blood-2007-03-076679
8. Kobayashi M, Yokoyama K, Shimizu E, et al. Phenotype-based gene analysis allowed successful diagnosis of X-linked neutropenia associated with a novel WASp mutation. *Ann Hematol.* 2018;97(2):367-369. doi:10.1007/s00277-017-3134-3
9. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(15):1550-1563. doi:10.1001/jama.2015.3253
10. Jin Y, Mazza C, Christie JR, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): Hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood.* 2004;104(13):4010-4019. doi:10.1182/blood-2003-05-1592
11. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004;103(2):456-464. doi:10.1182/blood-2003-05-1480
12. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: Long-term follow-up of 62 cases. *Blood.* 1993;82(10):2961-2966. doi:10.1182/blood.v82.10.2961.bloodjournal82102961
13. Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2013;121(2):19. doi:10.1016/j.yped.2013.05.091
14. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey

¹ Referências bibliográficas de acordo com as normas da *American Medical Association*.

- of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr*. 1994;125(6 PART 1):876-885. doi:10.1016/S0022-3476(05)82002-5
15. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: Studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood*. 1980;55(2):243-252. doi:10.1182/blood.v55.2.243.bloodjournal552243
 16. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2005;139(2):297-305. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02693.x
 17. Trifari S, Sitia G, Aiuti A, et al. Defective Th1 Cytokine Gene Transcription in CD4 + and CD8 + T Cells from Wiskott-Aldrich Syndrome Patients . *J Immunol*. 2006;177(10):7451-7461. doi:10.4049/jimmunol.177.10.7451
 18. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: An international collaborative study. *Blood*. 2011;118(6):1675-1684. doi:10.1182/blood-2010-11-319376
 19. Crestani E, Volpi S, Candotti F, et al. Broad spectrum of autoantibodies in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1401-1404.e3. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.010
 20. Tedder TF. B10 Cells: A Functionally Defined Regulatory B Cell Subset. *J Immunol*. 2015;194(4):1395-1401. doi:10.4049/jimmunol.1401329
 21. Du HQ, Zhang X, An YF, Ding Y, Zhao XD. Effects of Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Deficiency on IL-10-Producing Regulatory B Cells in Humans and Mice. *Scand J Immunol*. 2015;81(6):483-493. doi:10.1111/sji.12282
 22. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 2010;115(16):3231-3238. doi:10.1182/blood-2009-09-239087
 23. Kersey JH, Shapiro RS FA. Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(Suppl 5):10–S12.
 24. Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, Blaese RM, Jaffe ES. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Cancer Invest*. 1985;3(6):515-522. doi:10.3109/07357908509039813
 25. Snyder KM, Rubin MA, Shulkin BL, Hutchinson RJ, Wechsler DS. Mediastinal seminoma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(8):672-676. doi:10.1097/00043426-200211000-00015
 26. Yoshimi, A., Kamachi, Y., Imai, K., Watanabe, N., Nakadate, H., Kanazawa T. Wiskott–Aldrich Syndrome Presenting With a Clinical Picture Mimicking Juvenile Myelomonocytic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:836–841. doi:10.1002/pbc
 27. De Meester J, Calvez R, Valitutti S, Dupré L. The Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates CTL cytotoxicity and is required for efficient killing of B cell lymphoma targets. *J Leukoc Biol*. 2010;88(5):1031-1040. doi:10.1189/jlb.0410197
 28. Medina SS, Siqueira LH, Colella MP, et al. Intermittent low platelet counts hampering diagnosis of X-linked thrombocytopenia in children: Report of two unrelated cases and a novel mutation in the gene coding for the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):1-6. doi:10.1186/s12887-017-0897-6

29. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med*. 2012;209(1):29-34. doi:10.1084/jem.20110896
30. Pacheco-Rosas D, Pomerantz A, Blachman-Braun R. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(3):e137-e139. doi:10.5546/aap.2015.e137
31. Parkman R., Rappeport J., Geha R, Belli J, Cassady R LR. Complete Correction of the Wiskott-Aldrich Syndrome by Allogeneic Bone-Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1978;298(17):921-927.
32. Shin CR, Kim MO, Li D, et al. Outcomes following hematopoietic cell transplantation for WiskottAldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1428-1435. doi:10.1038/bmt.2012.31
33. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: An analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol*. 2006;135(3):362-366. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06297.x
34. Shekhovtsova Z, Bonfim C, Ruggeri A, et al. A risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation for children with Wiskott-Aldrich syndrome. *Haematologica*. 2017;102(6):1112-1119. doi:10.3324/haematol.2016.158808
35. Kamani NR, Kumar S, Hassebroek A, et al. Malignancies after hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiencies: A report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1783-1789. doi:10.1016/j.bbmt.2011.05.008
36. Worth A, Conyers R, Cohen J, et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: A highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):377-385. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08855.x
37. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, et al. Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome — Long-Term Efficacy and Genotoxicity. *Sci Transl Med*. 2014;6(227):1-15.
38. Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott–Aldrich Syndrome. *N Engl J Med*. 2010.
39. Braun CJ, Witzel M, Paruzynski A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome—Long-term reconstitution and clinical benefits, but increased risk for leukemogenesis. *Rare Dis*. 2014;2(1):e947749. doi:10.4161/21675511.2014.947749
40. Aiuti A, Aiuti A, Biasco L, et al. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. 2013. doi:10.1126/science.1233151
41. Castiello MC, Scaramuzza S, Pala F, et al. B-cell reconstitution after lentiviral vector-mediated gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.035
42. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2015;126(11):1367-1378. doi:10.1182/blood-2014-09-602573
43. Peterson JA, Mcfarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*.

- 2013;161(1):3-14. doi:10.1111/bjh.12235
44. Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, et al. Wiskott–Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. *Platelets*. 2017;28(4):417-420. doi:10.1080/09537104.2016.1246715
 45. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A Unique Presentation of Wiskott-Aldrich Syndrome in Relation to Platelet Size. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1127– 1129. doi:10.1002/pbc
 46. Wengler GS, Notarangelo LD, Berardelli S, et al. High prevalence of nonsense, frame shift, and splice-site mutations in 16 patients with full-blown Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. 1995;86(10):3648-3654. doi:10.1182/blood.v86.10.3648.bloodjournal86103648
 47. Kliegman, R., Stanton, B., In Behrman, R. E., St, G. J. W., Schor, N. F., & Nelson, W. E. Nelson textbook of pediatrics. 19ª edição. (2016), p. 3346.

Anexos

Anexo A

TESTE DE GRAFFARD

Aplicabilidade: Aplicável ☒ Não aplicável ☐

A Profissão

Grau	Condições	Opção
1º grau	Directores de bancos, directores técnicos de empresas, licenciados, engenheiros, profissionais com títulos universitários ou de escolas especiais e militares de alta patente.	
2º grau	Chefes de secções administrativas ou de negócios de grandes empresas, subdirectores de bancos, peritos, técnicos e comerciantes.	
3º grau	Ajudantes técnicos, desenhadores, caixeiros, contra-mestres, oficiais de primeira, encarregados, capatazes e mestres-de-obra.	
4º grau	Operários especializados com ensino primário completo (ex. motoristas, polícias, cozinheiros, etc.).	X
5º grau	Trabalhadores manuais ou operários não especializados (ex: jornaleiros, mandaretos, ajudantes de cozinha, mulheres de limpeza, etc.).	

B Nível de instrução

Grau	Condições	Opção
1º grau	Ensino universitário ou equivalente (12 ou mais anos de estudo). Por ex., catedráticos, doutores ou licenciados, economistas, notários, juizes, magistrados, agentes do Ministério Público, militares da Academia.	
2º grau	Ensino médio ou técnico superior (10 a 11 anos de estudo). Por exemplo, técnicos e peritos.	
3º grau	Ensino médio ou técnico inferior (8 a 9 anos de estudo). Por exemplo, indivíduos com cursos de liceu, industrial ou comercial, militares de baixa-patente ou sem Academia.	X
4º grau	Ensino primário completo (6 anos de estudo).	
5º grau	Ensino primário incompleto (com um ou dois anos de escola primária, que sabem ler) ou nulo (analfabetos).	

C fontes de rendimento familiar

Grau	Condições	Opção
1º grau	A fonte principal é fortuna herdada ou adquirida (ex: pessoas que vivem de rendimentos, proprietários de grandes indústrias ou grandes estabelecimentos comerciais).	
2º grau	Os rendimentos consistem em lucros de empresas, altos honorários, lugares bem remunerados, etc. (ex: encarregados e gerentes, representantes de grandes firmas comerciais, profissões liberais com grandes vencimentos).	
3º grau	Os rendimentos correspondem a um vencimento mensal fixo, tipo funcionário (ex: empregados de Estado, Governos Cívicos ou Câmaras Municipais, cargos de responsabilidade em grandes empresas).	
4º grau	Os rendimentos resultam de salários, ou seja remuneração por semana, por jorna, por horas ou à tarefa.	X
5º grau	O indivíduo ou a família são sustentados pela beneficência pública ou privada (ex: indivíduos sem rendimentos). Não se incluem neste grupo as pensões de desemprego ou de incapacidade para o trabalho.	

D Conforto do alojamento

Grau	Condições	Opção
1º grau	Casas ou andares luxuosos e muito grandes, oferecendo aos seus moderadores o máximo conforto	
2º grau:	Casas ou andares que, sem serem tão luxuosos como os da categoria precedente, são, não obstante, espaçosas e confortáveis	
3º grau	Casas ou andares modestos, bem construídos e em bom estado de conservação, bem iluminadas e arejadas, com cozinha e casa de banho.	
4º grau	Categoria intermédia entre 3 e 5.	X
5º grau	Alojamentos impróprios para uma vida decente, choças, barracas ou andares desprovidos de todo o conforto, ventilação, iluminação ou também aqueles onde moram demasiadas pessoas em promiscuidade.	

E Aspecto do bairro onde habita

Grau	Condições	Opção
1º grau	Bairro residencial elegante, onde o valor do terreno ou os alugueres são elevados	
2º grau	Bairro residencial bom, de ruas largas com casas confortáveis e bem conservadas.	
3º grau	Bairro em ruas comerciais ou estreitas e antigas, com casas de aspecto geral menos confortável.	X
4º grau	Bairro operário, populoso, mal arejado ou bairro em que o valor do terreno está diminuído como consequência da proximidade de oficinas, fábricas, estações de caminhos de ferro, etc.	
5º grau	Bairros de lata.	

Classificação Social

A soma total dos pontos obtidos na classificação dos cinco critérios dá-nos uma pontuação final que corresponde à classe social, conforme a classificação que se segue:

Classe I	Famílias cuja soma de pontos vai de 5 a 9.	Alta
Classe II	Famílias cuja soma de pontos vai de 10 a 13.	Média Alta
Classe III	Famílias cuja soma de pontos vai de 14 a 17.	Média
Classe IV	Famílias cuja soma de pontos vai de 18 a 21.	Média Baixa
Classe V	Famílias cuja soma de pontos vai de 22 a 25.	Baixa (pobre)

Ref. GRAFFARD, Une méthode de classification d'échantillons de la population. Courrier.

Anexo A. Escala de Graffard aplicada ao caso, obtendo uma pontuação de 18 pontos. Este valor corresponde à classe IV - média baixa.